

Análisis integrado de COEXPRESIÓN y redes de interacción proteica centrado en *SNCA*

Para la identificación de GENES candidatos asociados a procesos neurodegenerativos

PROYECTO FINAL - Bioinformatica

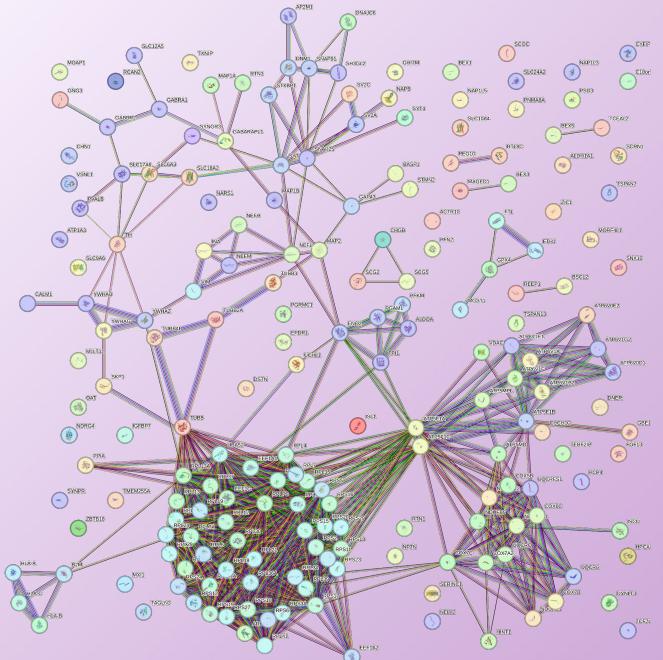
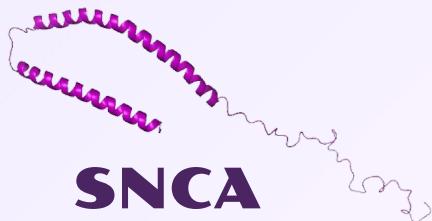
BRIEGA, Ariana M.



OBJETIVO

Análisis integrativo que combina:

COEXPRESIÓN GÉNICA + DATOS DE INTERACCIÓN FUNCIONAL



208 genes

Priorización de Candidatos



Pertenencia a
modulos (+1)

Alta conectividad (+1)

Conexión directa con
SNCA (+1)

MARCO TEORICO

Enfermedad de Parkinson - Coexpresion - Redes Biológicas -
Bases de datos

PARKINSON [EP]

CONCEPTO

Trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta principalmente al sistema nervioso central, caracterizado por la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en la *sustancia negra pars compacta*

SINTOMAS

- Motores clasicos
- Bradicinesia
- Alteraciones posturales
- Síntomas no motores
- Disfuncion autonomica
- Factores ambientales



SNCA α -sinucleína

Participa en regulación del tráfico vesicular, liberacion de neurotransmisores y la organización del citoesqueleto

Su **sobreexpresión**, malpreglamiento o agregación anómala puede desencadenar alteraciones celulares

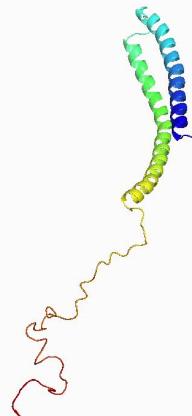
TRATAMIENTOS



Aliviar síntomas
Cura definitiva



Levodopa → Precurso de la dopamina
Tratamientos quirurgicos → DBS



CONCEPTOS A TENER EN CUENTA

COEXPRESION GÉNICA

permite identificar genes que presentan patrones de expresión similares a través de múltiples condiciones biológicas, muestras o tejidos.

MODULOS DE COEXPRESION

permite identificar genes que presentan patrones de expresión similares a través de múltiples condiciones biológicas, muestras o tejidos.

REDES BIOLOGICAS

Enfoque que permite visualizar y analizar sistemas complejos a través de estructuras compuestas por nodos y aristas.

NODOS CENTRALES (hubs)

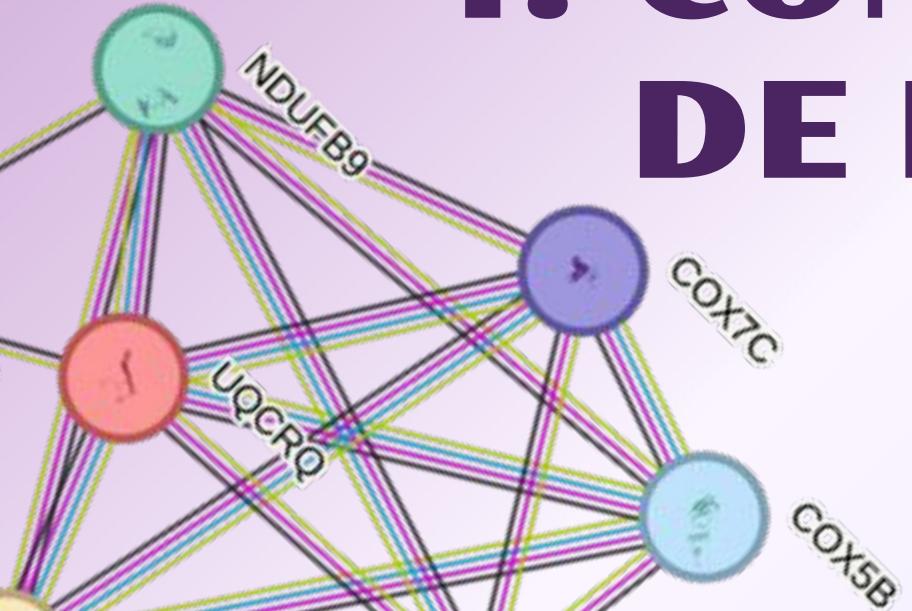
Nodos con un número de conexiones significativamente superior al promedio.

IMPORTANCIA

Del estudio de redes en el contexto del Parkinson

EL DESARROLLO

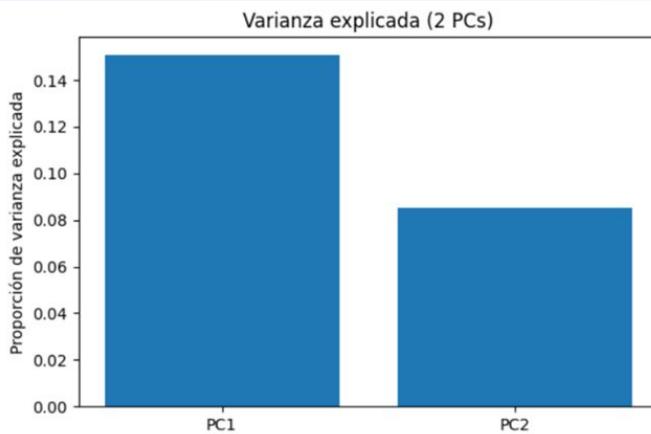
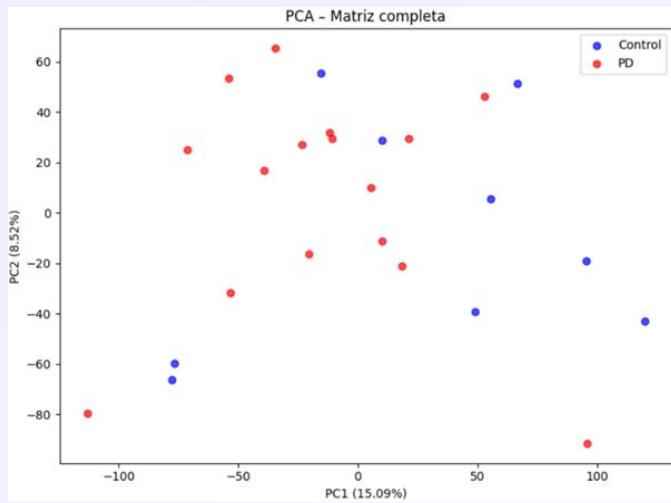
1. CONJUNTO DE DATOS



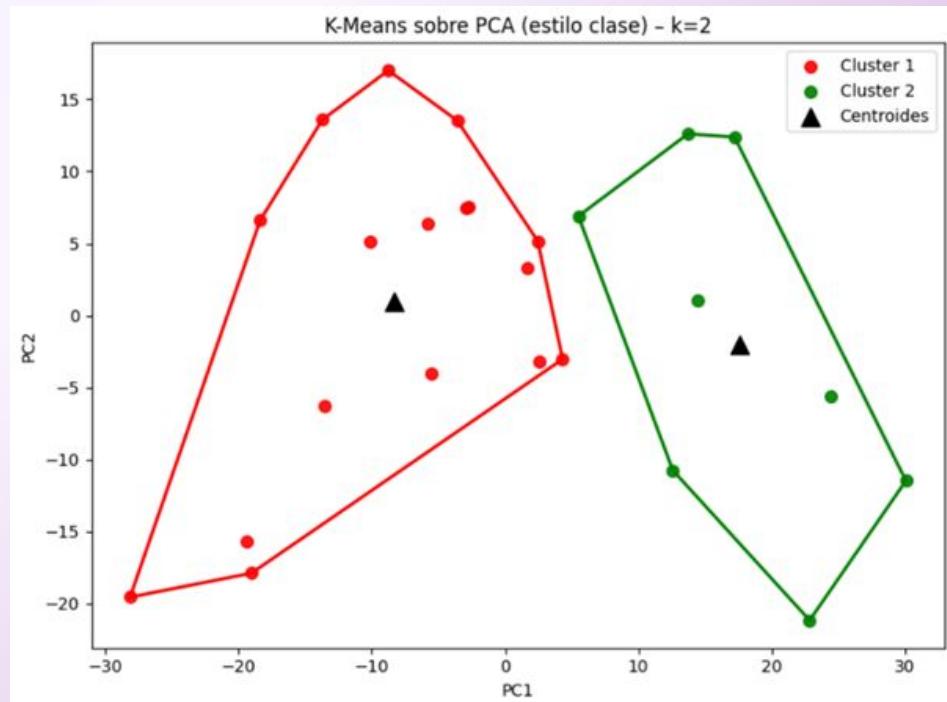
G
S
E
7
6
2
1

Column 1	Column 2	Column 3	Column 4	Column 5	Column 6	Column 7	Column 8
Gene Symbol	GSM184354	GSM184355	GSM184356	GSM184357	GSM184358	GSM184359	GSM184360
A1BG	21.31	25.12	36.87	36.16	47.03	31.53	41.86
A1BG-AS1	12.05	5.57	5.65	6.65	66.74	10.63	4.84
A1CF	13.474999999999998	15.955000000000002	14.41	24.06	28.665	33.205	18.5
A2M	1563.82	564.74 447.38500000000005	831.13	806.5450000000001	707.6	595.395	
A2M-AS1	82.29	103.38	55.97	43.94	108.69	115.82	59.13
A2ML1	16.09	14.28	8.95	26.255	31.765	40.91	12.25499999999999
A2MP1	8.31	19.85	16.87	16.15	5.65	22.63	4.41
A4GALT	34.28	6.58	10.98	10.53	22.2	23.65	14.76
A4GNT	33.49	22.89	26.29	15.62	34.37	81.38	26.68
AA06	18.94	26.81	23.28	41.04	93.93	59.58	33.94
AAAS	49.94	95.48	52.33	4.32	33.7	48.32	80.64
AACS	116.66	145.44	174.9	149.05	99.94	141.4	265.05
AACSP1	7.58	16.18	0.41	2.06	20.42	5.53	2.64
AADAC	1.32	13.3	2.03	3.59	35.77	7.4	3.36
AADACL2	10.74	9.49	0.57	6.14	1.79	16.1	5.42
AADACP1	0.47	1.2	1.9	0.46	12.17	2.83	4.94
AADAT	79.18	109.85	68.27	49.61	110.03	137.39	67.3
AAED1	125.38	90.48	129.99	138.29	97.88	102.55	38.95
AAGAB	56.38666666666668	64.74333333333333	95.92666666666666	43.31333333333333	73.35000000000001	47.67666666666667	95.63
AAK1	145.12714285714284	192.8857142857143	160.8857142857143	141.16	163.53428571428572	162.65714285714284	231.62285714285713
AAMDC	113.61333333333333	77.42	87.07666666666667	71.14999999999999	141.05666666666667	113.63333333333333	90.71
AAMP	183.73	207.09	162.5	153.82	204.87	197.54	210.29

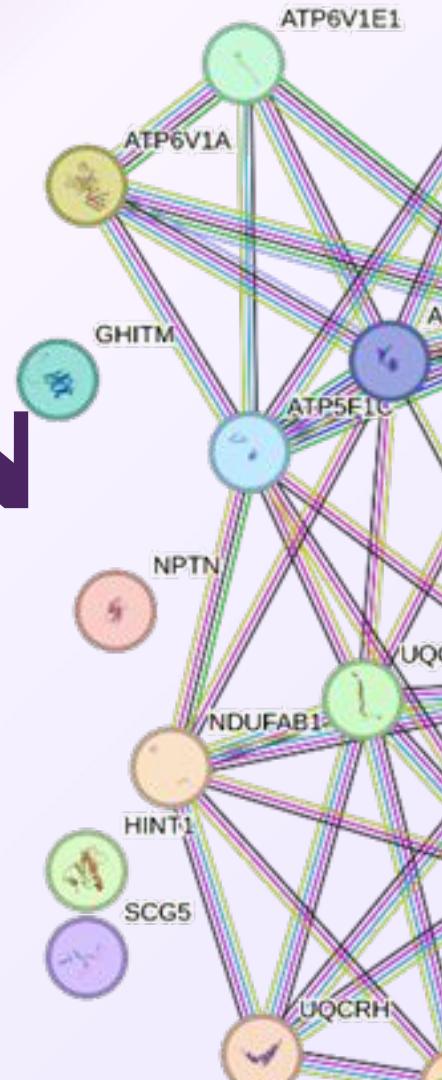
PCA



CLUSTERING



2. SELECCIÓN DE GENES



SELECCIÓN DE GENES

1. Cálculo de variabilidad genética

↓ Varianza: poco sensibles

↑ Varianza: procesos biológicos específicos'

,

2. La selección de genes

✗ No depende de comparaciones

↑ Sensibilidad

3. Construcción de la red

✓ Pearson

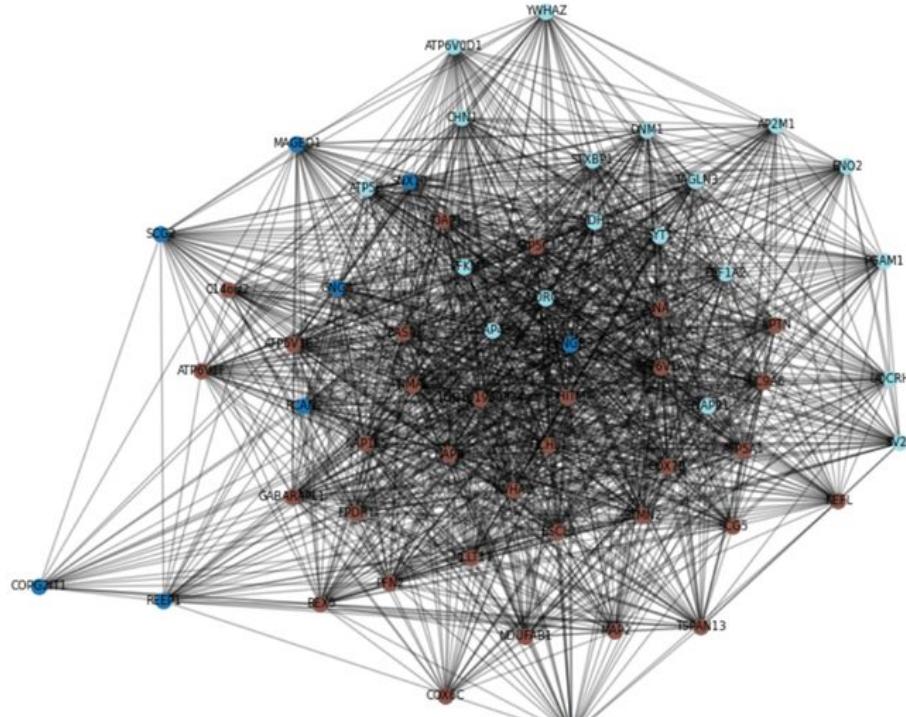
● Nodo representa gen

— Arista representa correlación

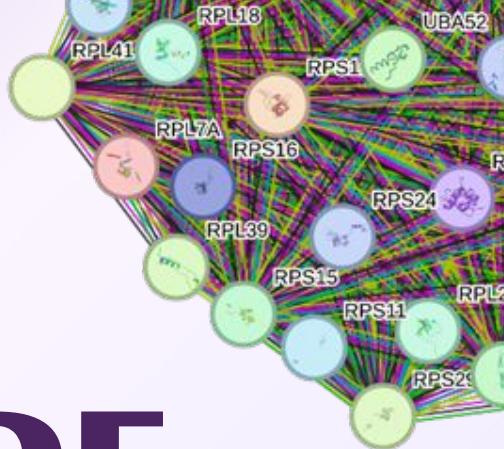
208 GENES
9 MODULOS

[Coexp] Aristas guardadas: 2504 (umbral $|r| \geq 0.85$)
[Coexp] Nodos en componente gigante: 208 | Aristas: 2417
[Coexp] Nodos exportados: 208 | Módulos detectados: 8

Red de co-expresión (preview: top hubs)

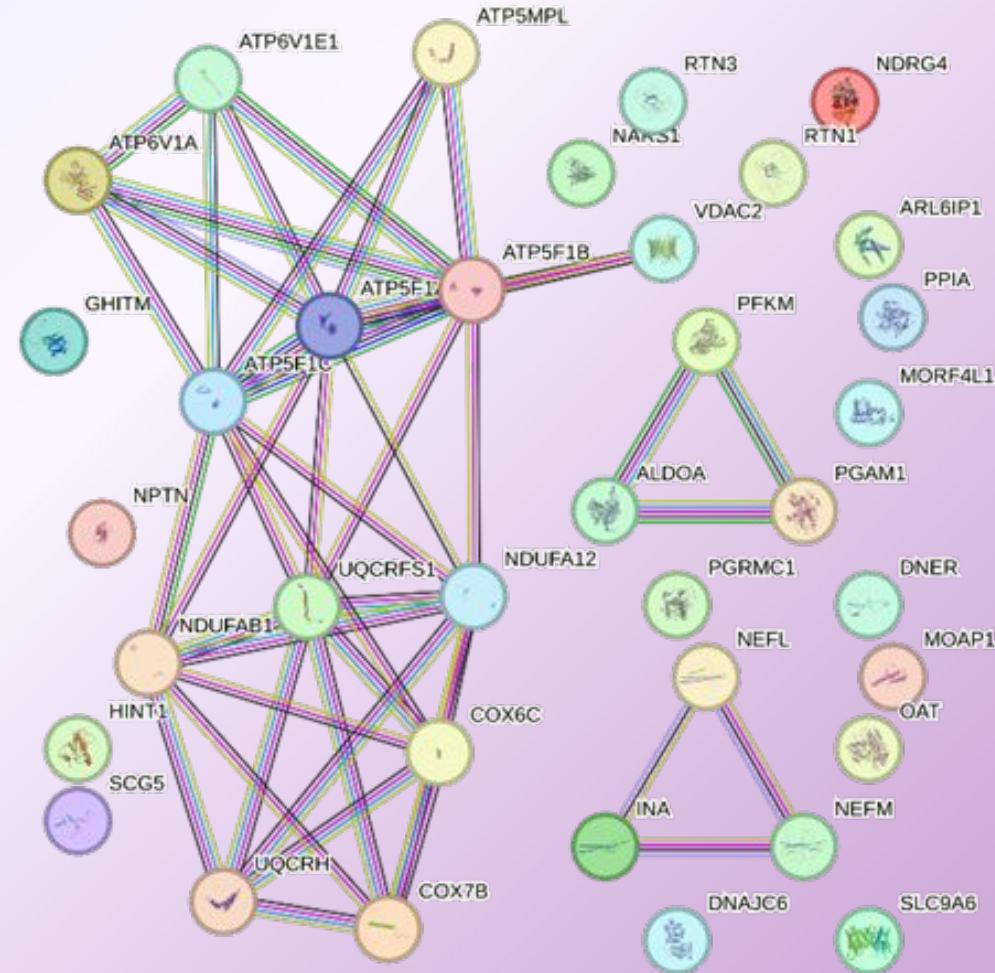


3. ANÁLISIS DE ENRIQUECIMIENTO



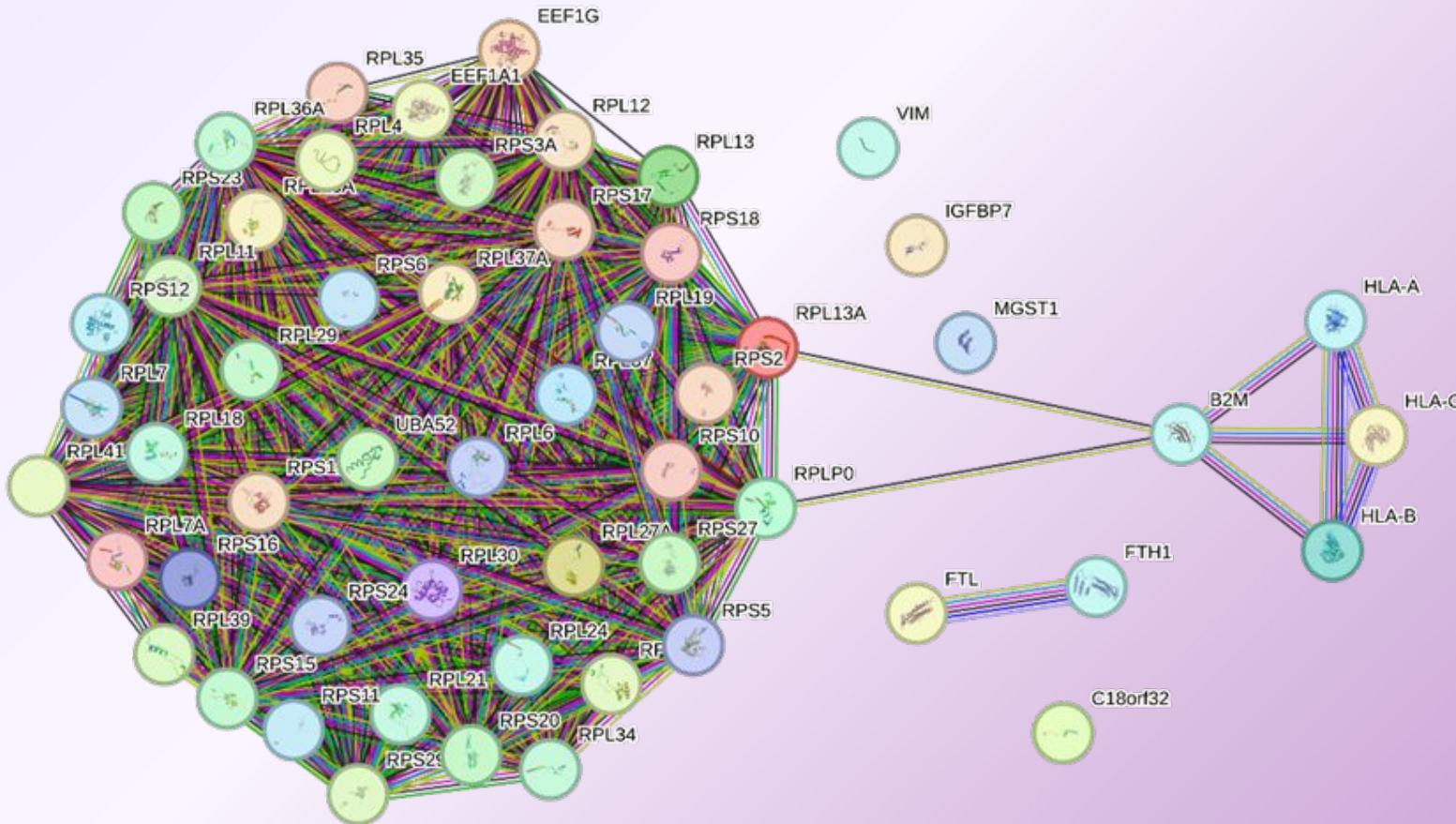
MODULO 1

Núcleo funcional energético



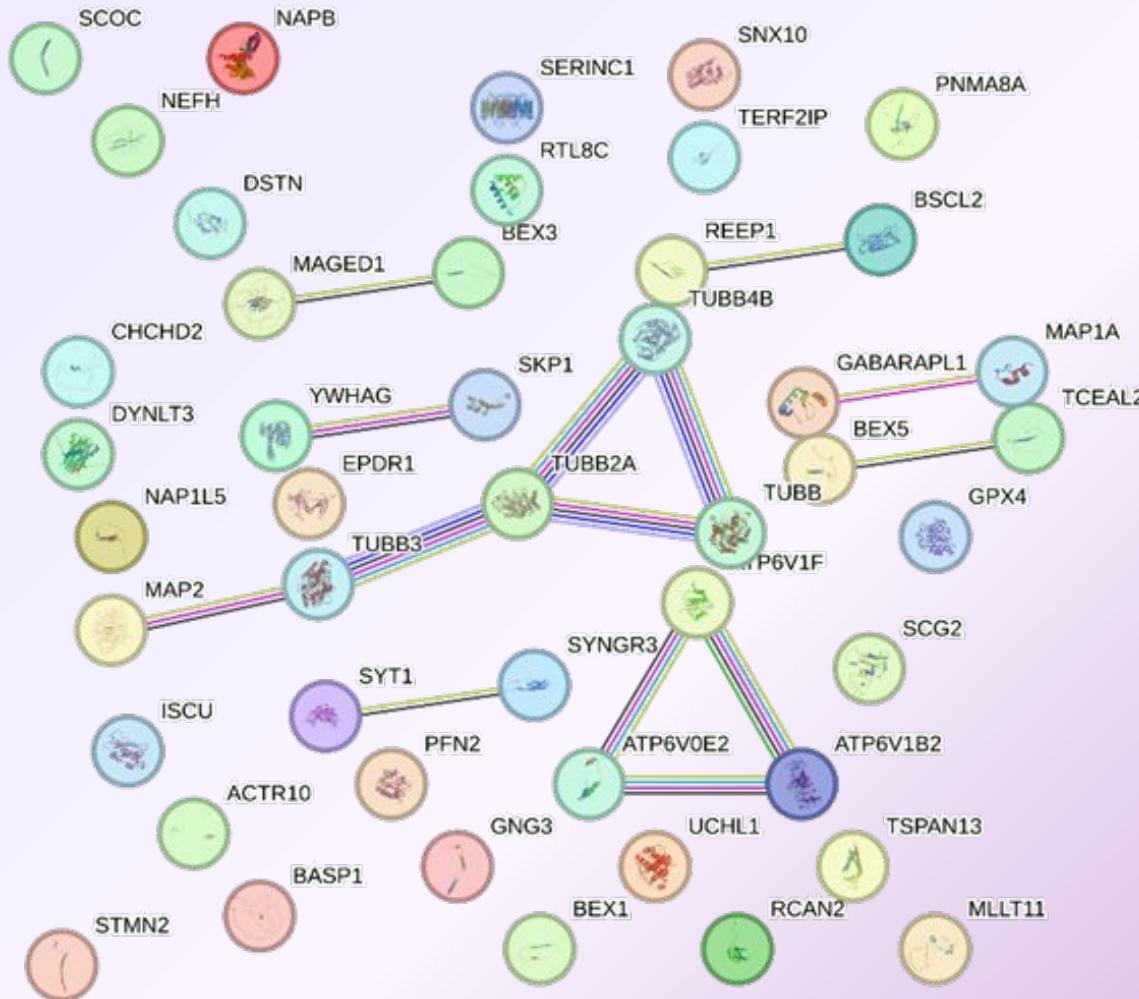
MODULO 2

Núcleo funcional de traducción y de actividades ribosomales



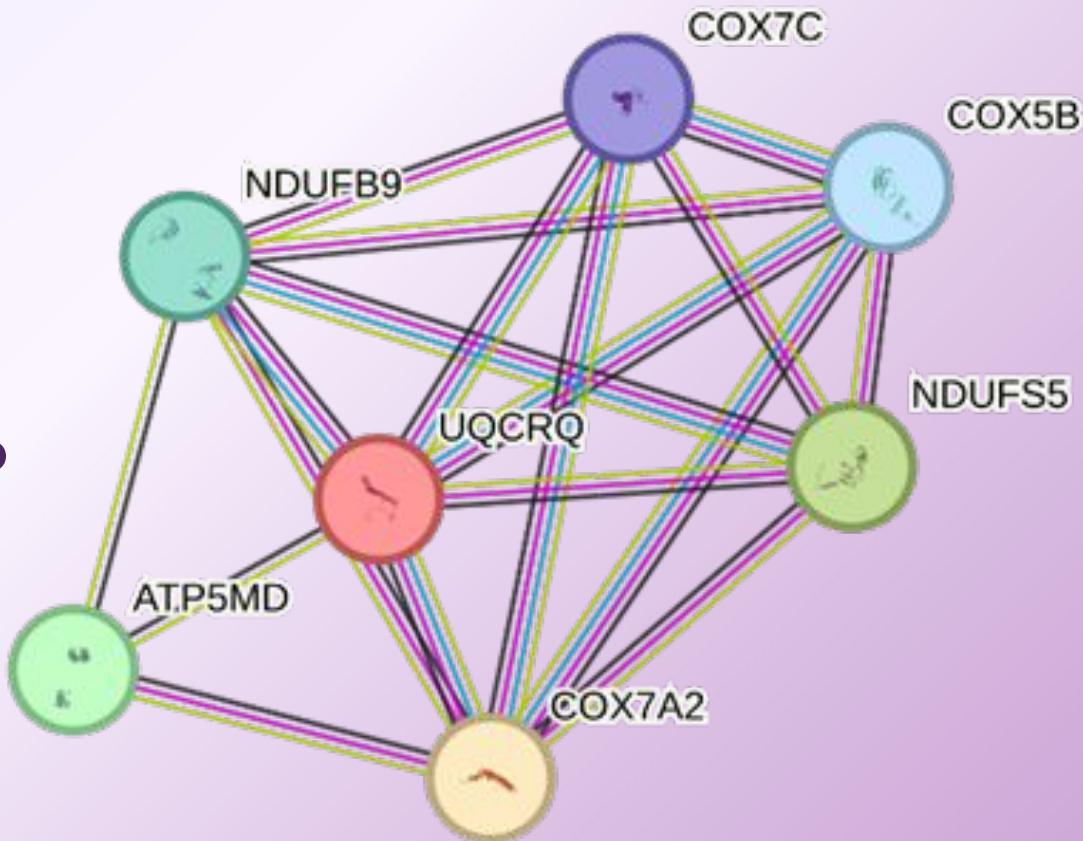
MODULO 3

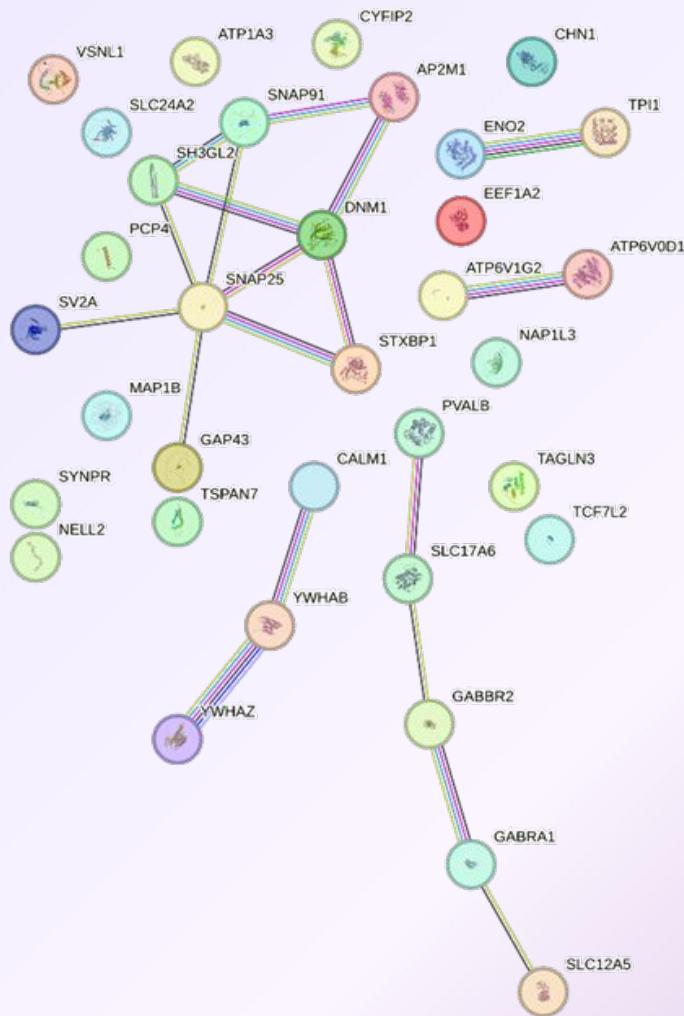
Núcleo funcional de dinamica del citoesqueleto



MODULO 4

Núcleo funcional mitocondrial respiratorio



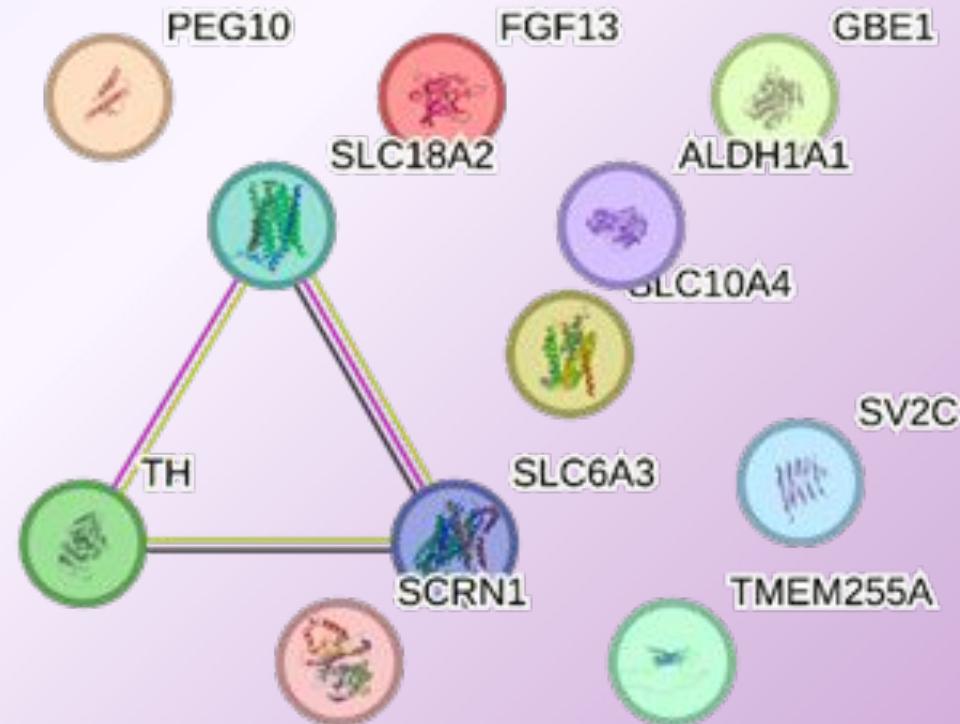


MODULO 5

Núcleo funcional sináptico y de señalización neuronal

MODULO 6

Transporte y metabolismo de neurotransmisores



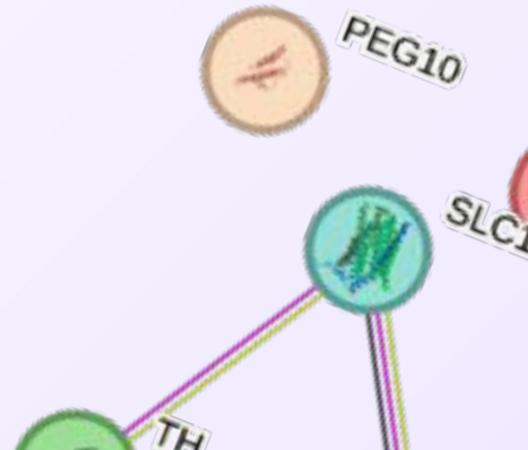
MODULO 7, 8 y 9?

208 GENES
9 MODULOS



199 GENES
6 MODULOS

4. INTEGRACIÓN DE LA RED CENTRADA EN SNCA



INTEGRACION

Con la red centrada en SNCA

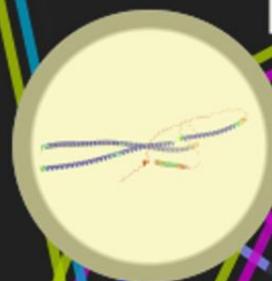
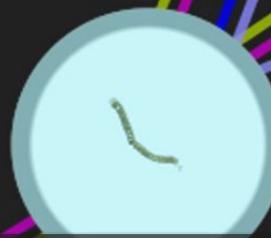
CALM1

INA

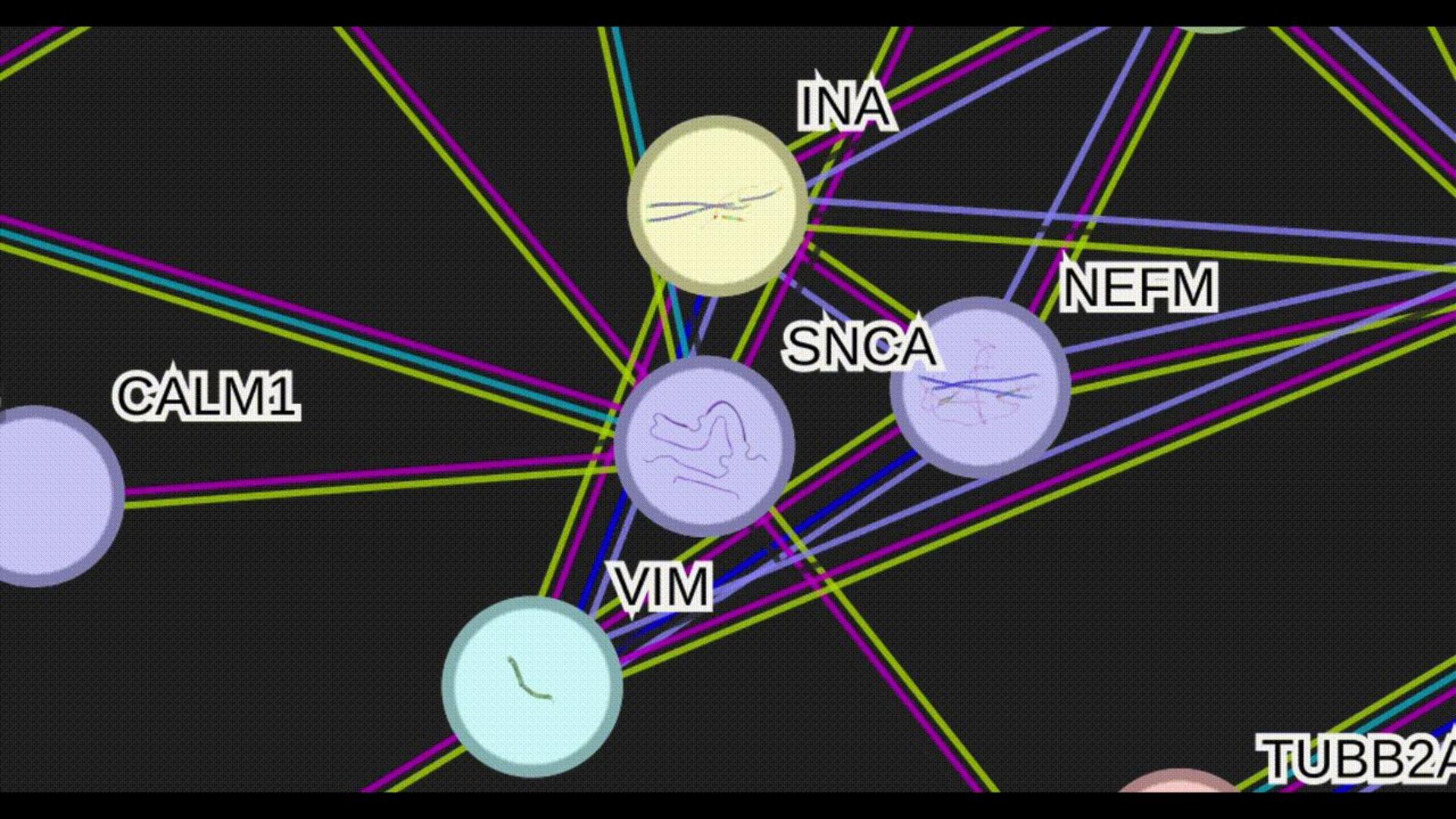
NEFM

SNCA

VIM



TIR

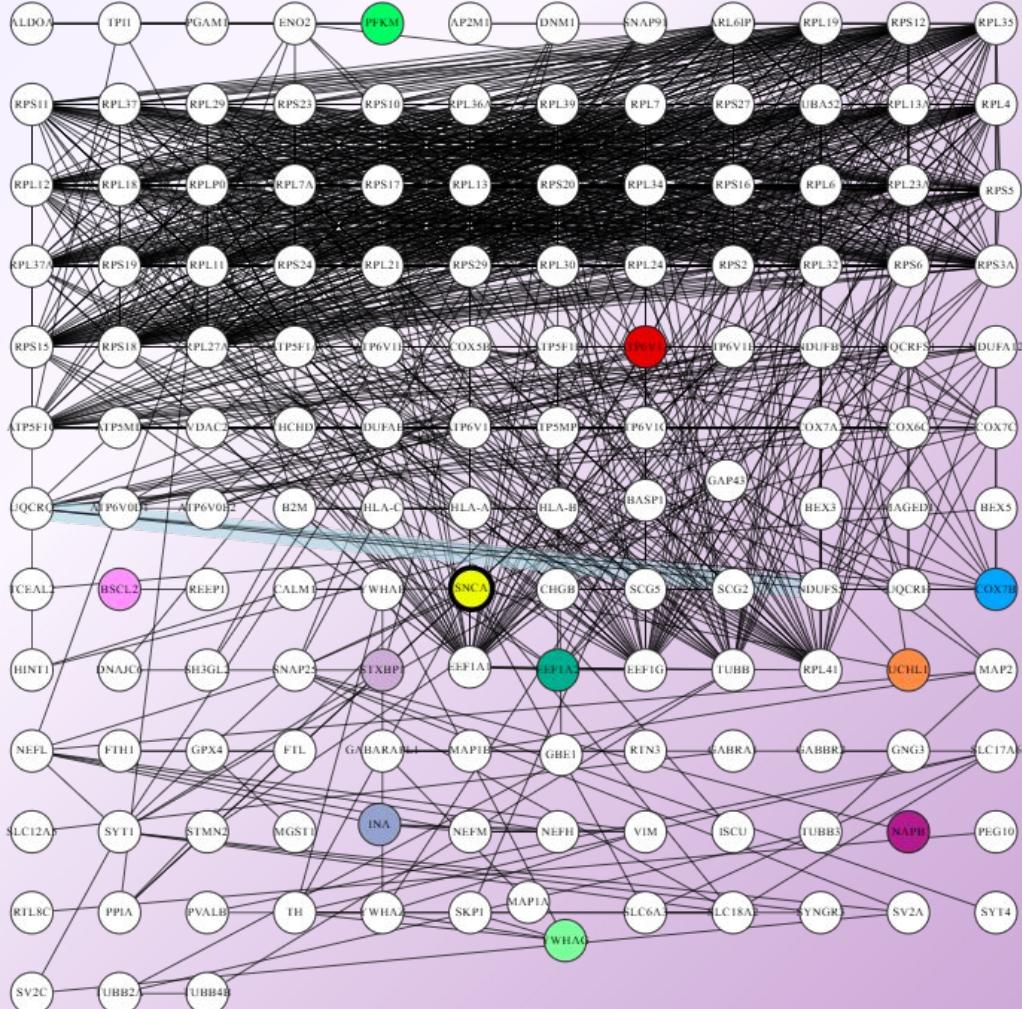


CYTOSCAPE

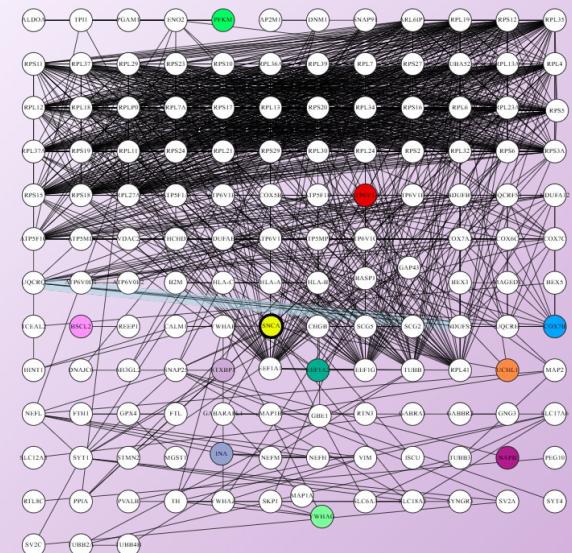
208 GENES
9 MODULOS

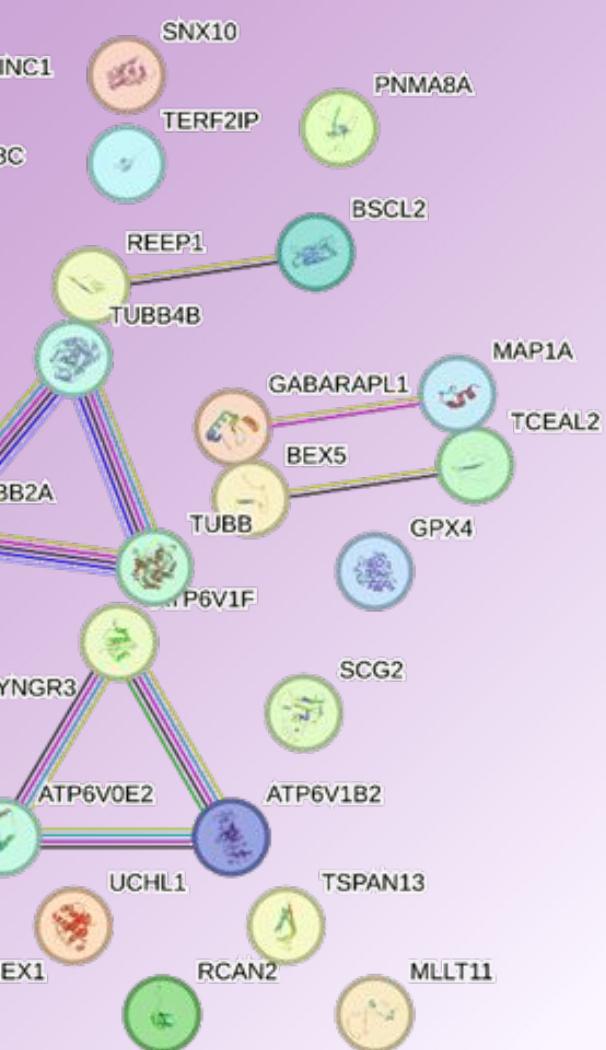
199 GENES
6 MODULOS

139 GENES
DEGREE



Gen	Degree	Función biológica principal
NAPB	74	Proteína asociada al complejo SNARE; participa en la liberación sináptica de neurotransmisores.
COX7B	72	Subunidad del complejo IV mitocondrial; interviene en la respiración oxidativa y la producción de energía.
UCHL1	70	Enzima <u>desubiquitinasa</u> neuronal; regula la degradación de proteínas y la homeostasis sináptica
ATP6V1A	69	Subunidad A de la ATPasa V-tipo; controla el pH vesicular y la neurotransmisión.
PFKM	67	<u>Fosfofructoquinasa</u> muscular; cataliza una etapa clave de la glucólisis, reflejando la alta demanda energética neuronal.
EEF1A2	67	Factor de elongación 1-α2; implicado en la síntesis proteica y la estabilidad del citoesqueleto.
INA	67	Neurofilamento α - <u>internexina</u> ; componente estructural del citoesqueleto axonal.
YWHAG	65	Proteína adaptadora 14-3-3 γ; modula la señalización intracelular y el transporte de proteínas fosforiladas.
BSCL2	63	Proteína <u>seipina</u> ; participa en la organización de membranas y el mantenimiento de vesículas neuronales.
STXBP1	63	Proteína fijadora de <u>syntaxina</u> 1; esencial para la fusión de vesículas sinápticas.



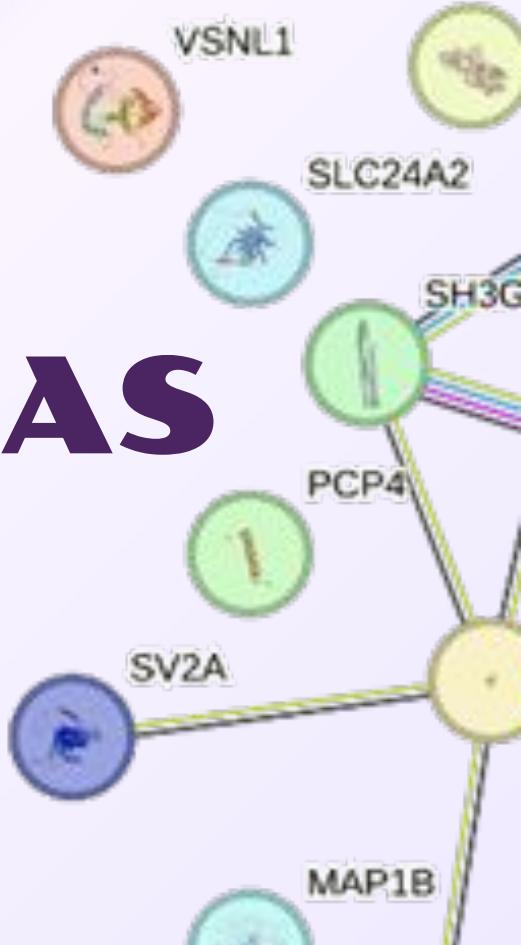


5. HUBS

- (+1) Pertenencia a un modulo
- (+1) Alta conectividad (+ degree)
- (+1) Proximidad con SNCA

Gen	Modulo	<u>Degree</u>	Distancia a SNCA (nodos)	Puntaje total
NAPB	M3	74	8	2
COX7B	M1	72	6	2
UCHL1	M3	70	6	2
ATP6V1A	M1	69	5	2
PFKM	M1	67	8	2
EEF1A2	M5	67	2	3
INA	M1	67	4	2
YWHAG	M3	65	5	2
BSCL2	M3	63	4	2
STXBP1	M5	63	2	3

6. PROPUESTAS



1. REDES CELULARES DINAMICAS

- La disfunción no reside únicamente en la acumulacion de SNCA
- Se pierde la sincronía entre los módulos
- DESACOPLE PROGRESIVO

2. ACTUAR ANTES QUE OCURRA

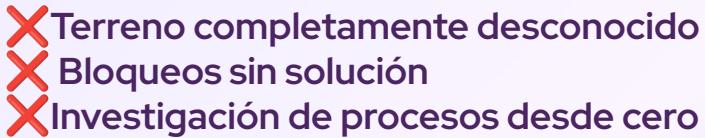
- FORTALECER MECANISMOS
- Célula tolere mejor el estrés
- Preparar al sistema para resistir el daño



7. CONCLUSIONES



- ✓ Integre distintas herramientas de análisis bioinformático
 - ✓ Pude ver como la SNCA se inserta en una red compleja dentro de una enfermedad
 - ✓ Reconstrui 9 módulos que reflejan la interdependencia entre procesos
 - ✓ Identificación de genes



Los resultados refuerzan la idea de que el Parkinson no puede explicarse por un único evento molecular, sino por la descoordinación progresiva de redes funcionales interdependientes que mantienen la homeostasis neuronal.

MUCHAS GRACIAS!

Análisis integrado de COEXPRESIÓN y redes de interacción proteica centrado en SNCA

Para la identificación de GENES candidatos asociados a procesos neurodegenerativos

PROYECTO FINAL - Bioinformatica

BRIEGA, Ariana M.

